



PCT/FR 2004 / 003287

REC'D 07 MAR 2005

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ **0 825 83 85 87**

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE

23 DEC 2003

LIEU

75 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

0315312

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

23 DEC. 2003

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 241046 D21813 ISM

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE VINFLUNINE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION
PARENTERALE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prénoms

Forme juridique

SOCIETE ANONYME

N° SIREN

3261185021

Code APE-NAF

45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Domicile
ou
siège

Rue

FRANCE

Code postal et ville

FRANCE

Pays

Française


Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

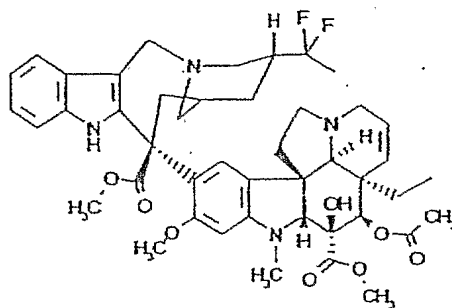
Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 23 DEC 2003 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0315312		Réservé à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		241046 ISM Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 01 44 29 35 00 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  92-1142		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration parentérale de vinflunine.

L'étude des propriétés anti-néoplasiques des alcaloïdes de Vinca Roséa (famille des Apocynacées) a déjà permis de mettre en évidence les activités intéressantes de composés à structure indolique comme la vincristine, la vinblastine ou leurs dérivés comme la vinflunine : 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine de formule (a) suivante :



décrit dans le brevet EP 0 710 240.

Mais la mise au point des formulations injectables de ces principes actifs s'est toujours heurtée à des problèmes liés à leur stabilité en solution aqueuse.

Durant de très nombreuses années, seule la forme lyophilisée a été commercialisée. Nécessitant une reconstitution extemporanée avec le contenu d'une ampoule solvant avant administration, le lyophilisat présentait des inconvénients majeurs liés aux dangers engendrés par sa manipulation :

- Risque d'une reconstitution effectuée avec maladresse durant laquelle de fines gouttelettes de produit sont générées et peuvent contaminer le personnel soignant ou les locaux,

- Utilisation d'une mauvaise quantité de solvant ou d'une quantité inappropriée de principe actif si la spécialité pharmaceutique est présentée en différents flacons correspondant à différents dosages unitaires.

5 Ce dernier point est particulièrement important. Il illustre les possibilités potentielles d'une dose non thérapeutique administrée au patient ou d'une exposition de celui-ci à un surdosage accidentel.

10 Le brevet US 4,619,935 a laissé entrevoir la possibilité de formuler des solutions injectables prêtes à l'emploi pour les alcaloïdes du Vinca.

Cependant, les formules mises en œuvre sont complexes. Elles comprennent, en plus du principe actif :

- un sucre ou un polyol dérivé d'un sucre, comme le mannitol,
- un tampon acétate, pour maintenir le pH de la solution dans l'intervalle 3,0 – 5,0, et plus particulièrement dans l'intervalle 4,4 – 4,8. Sa molarité est comprise entre 0,02 et 0,0005 M, préférentiellement 0,01 et 0,002 M,
- des conservateurs anti-microbiens.

20 Il est à remarquer que malgré l'effet stabilisant attribué au tampon acétate, qui permet de prévenir toute dégradation due à un changement de pH causé par la décomposition des alcaloïdes, la formulation objet de l'invention ne jouit que d'une stabilité de 1 an à 5°C.

25 La complexité des formules brevetées est allée croissante : le brevet FR 2 653 998 décrit une composition pharmaceutique à usage parentéral, contenant un alcaloïde de type bis-indole tel que la vincristine, la vinblastine ou la 5'-nor-anhydrovinblastine. Elle est caractérisée en ce qu'elle comprend en solution aqueuse un complexe de zinc d'un sel d'alcaloïde de type bis-indole, un gluconate de métal bivalent et un agent conservateur dissous dans un alcool mono ou polyhydrique.

30 La stabilité indiquée pour ces compositions est d'au moins 24 mois quand elles sont conservées au réfrigérateur.

Le brevet européen EP 0 298 192 met en avant l'effet favorable des sels de l'acide éthylènediaminetetracétique, en particulier le sel de sodium, sur la stabilité des solutions aqueuses d'alcaloïdes dimères du Vinca. Ces solutions aqueuses sont tamponnées avec
5 un tampon acétate afin de maintenir le pH entre les valeurs 3,0 à 5,5, préférentiellement 4,0 à 5,0.

Dans ces conditions, en regard des spécifications retenues (teneur en alcaloïde comprise entre 90 % et 110 % de la teneur théorique), la solution reste stable 30 mois à une température de 2 à 8°C.

10 Le brevet canadien 2,001,643, relatif à une solution injectable de vincristine, met aussi l'accent sur la nécessité de mettre en œuvre un tampon acide acétique / acétate de sodium pour maintenir le pH de la solution entre les valeurs 3,5 et 5,5, plus particulièrement entre 4,0 et 4,5. La formulation décrite dans l'invention est stable 18
mois à 5°C, et peut-être même 24 mois à 5°C.

15 Le ditartrate de vinflunine ou 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine L - (+) tartrate est une poudre blanche qui doit être conservée à une température négative, inférieure à -15°C, sous une atmosphère de gaz inerte comme l'azote ou l'argon.

20 De façon tout à fait inattendue, il a été trouvé que le ditartrate de vinflunine était beaucoup plus stable une fois dissous dans l'eau que sous forme pulvérulente.

La solution aqueuse injectable est en effet conservée à une température positive, comprise entre + 2°C et + 8°C. Ceci est totalement surprenant car il est bien connu que les réactions chimiques de dégradation surviennent plus facilement en milieu liquide
25 qu'à l'état solide.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.

L'objet de l'invention repose sur l'extraordinaire simplicité de la formulation qui contraste avec les compositions décrites dans les brevets rappelés initialement.

Avantageusement, le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.

5

Avantageusement, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse stable, stérile et apyrogène, prête à l'emploi, injectable.

10 Dans un premier mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon. La composition est ainsi constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour préparation injectable. Avantageusement, le pH de cette solution est égal à 3,5.

15

Dans un deuxième mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon encore plus avantageuse, la composition pharmaceutique selon la présente invention est constituée par le ditartrate de vinflunine, de l'eau pour préparation injectable et un tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon avantageuse la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.

20

Avantageusement, le système tampon est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique/ citrate de sodium.

25 De façon avantageuse, le pH est obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium 0,2 molaires.

De façon encore plus avantageuse, le tampon pH est constitué par le tampon acide acétique / acétate de sodium et le pH de la composition est alors de 3,5 ou le tampon pH est constitué par le tampon acide citrique / citrate de sodium et le pH de la composition est alors de 4.

30

Avantageusement, la composition selon la présente invention contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml ou 30 mg/ml.

5 Cette concentration est donc exprimée en vinflunine base. La quantité administrée est fonction de la surface corporelle des patients.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition selon la présente invention répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau
 10 ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la quantité de vinflunine ditartrate correspondant respectivement dans chacune des formules à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base. Ces données sont rassemblées dans le tableau 1 ci-dessous.

15

Tableau 1 : exemples de compositions unitaires de la solution aqueuse

NOM DES COMPOSANTS	DOSAGES UNITAIRES VINFLUNINE		
Vinflunine ditartrate	68,35 mg	136,70 mg	341,75 mg
correspondant à	50,00 mg	100,00 mg	250,00 mg
Vinflunine base			
Eau pour préparations injectables	qsp 2 ml	qsp 4 ml	qsp 10 ml

Le tableau 1 ci-dessus montre la possibilité de préparer en flacons 3 dosages unitaires de vinflunine résultant de la répartition en différents volumes d'une même solution
 20 aqueuse de ditartrate de vinflunine ayant une concentration de 25 mg/ml exprimée en vinflunine base.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la composition selon la présente invention reste stable pendant au moins 36 mois à $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

5 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention est administrée par perfusion, en voie intra-veineuse, après sa dissolution dans des solutions de perfusion telles que les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

10 La présente invention concerne donc également la composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation comme médicament, en particulier pour traiter le cancer, avantageusement pour une administration parentérale, de façon avantageuse par voie intra-veineuse par perfusion, de façon encore plus avantageuse, lors de chimiothérapie en tant qu'antinéoplasique et antitumoral.

15 La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition selon la présente invention pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion, de façon avantageuse, destiné au traitement du cancer.

20 L'administration parentérale notamment par voie intra-veineuse, d'une composition pharmaceutique de vinflunine selon la présente invention permet de traiter les cancers sensibles à l'action de la vinflunine.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une composition selon la présente invention comprenant les étapes successives suivantes :

- 25
- (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables
 - (b) addition éventuelle d'un tampon pH
 - (c) stérilisation par filtration de la solution vrac.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé selon la présente invention comprend l'étape supplémentaire (d) de répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans un conditionnement. Avantageusement, ce conditionnement est choisi parmi les ampoules
5 de verre, préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

10 La présente invention concerne donc également un récipient de conditionnement contenant la composition selon la présente invention.

Ce récipient de conditionnement peut être choisi parmi les ampoules de verre préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type
15 I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif.

20 **Exemple 1 : Comparaison de la stabilité entre le ditartrate de vinflunine sous forme pulvérulente et le ditartrate de vinflunine en solution aqueuse (composition selon la présente invention).**

25 Le tableau 2 ci-dessous montre les résultats de stabilité obtenus pour un lot de ditartrate de vinflunine lyophilisé pulvérulent (lot 503) et un lot de solution aqueuse à 25 mg / ml de vinflunine base (lot SB0222) fabriqué avec ce même lot de ditartrate de vinflunine, après 3 mois et 6 mois de conservation à 25°C. La stabilité est suivie à travers l'évolution du total des impuretés présentes, apparentées à la vinflunine.

Tableau 2 : résultats de stabilité ditartrate de vinflunine/solution aqueuse

	Ditartrate de vinflunine (lot 503) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)	Solution aqueuse à 25 mg / ml (lot SB0222) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)
t₀	1,17	1,23
t₃ mois	2,75	1,45
t₆ mois	3,48	2,00

Après 6 mois de conservation à 25°C, le total des impuretés apparentées à la vinflunine est augmenté de :

- 5 – 62 % dans la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine,
 – 197 % pour le ditartrate de vinflunine pulvérulent

Exemple 2 : Etude de stabilité en fonction du pH des compositions selon la présente invention

10 Des études de stabilité ont été conduites sur des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine, dans un domaine de pH compris entre 2,5 et 5,0, et plus particulièrement entre 3,0 et 4,0. Le pH était obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium 0,2 molaires.

Les formules centésimales mises en œuvre sont présentées dans le tableau 3 ci-après.

15 Elles correspondent à une concentration en vinflunine de base de 30 mg / ml.

Tableau 3 : formules des solutions aqueuses tamponnées

		COMPOSITIONS		
		BS1332 (pH= 3,5)	BS1330 (pH = 3,5)	BS1327 (pH = 4,0)
Vinflunine	ditartrate	4,101 g	4,101 g	4,101 g
correspondant	à	3 g	3 g	3 g
Vinflunine base				
Acide acétique glacial		1,185 g		
Acétate de sodium		0,100 g		
Acide citrique monohydraté			2,885 g	2,460 g
Citrate de sodium dihydraté			1,903 g	2,497 g
Eau pour préparations injectables		qsp 100 ml	qsp 100 ml	qsp 100 ml

Les résultats ont été comparés à ceux concernant une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon, conservée dans les mêmes conditions. Le pH de cette solution est égal à 3,5.

Les composition et références des solutions testées sont rassemblées dans le tableau4 ci-dessous.

Tableau 4 : composition et référence des solutions testées

Composition	Référence Formule
Solution à pH = 2,5 (tampon citrate)	BS 1325
Solution à pH = 3 (tampon citrate)	BS 1326
Solution à pH = 3,5 (tampon citrate)	BS 1330
Solution à pH = 4 (tampon citrate)	BS 1327
Solution à pH = 5 (tampon citrate)	BS 1328
Solution à pH = 3,5 (tampon acétate)	BS 1332
Solution aqueuse non tamponnée	BS 1331

La Figure 1 représente l'évolution déterminée par HPLC de la teneur en impureté totales apparentées à la vinflunine en fonction du temps, dans des conditions stressantes (45 jours à 60°C), pour chaque formule indiquée dans le tableau 3.

5

Ils sont complétés par les résultats indiqués dans le tableau 4 ci-après de l'évolution de la couleur des solutions pendant 7 jours à 60°C.

Le suivi de l'absorbance de ces solutions, dans l'ultra-violet, à 410 nm, est révélateur de l'apparition de dérivés d'oxydation de la vinflunine non chromatographiés en HPLC.

Tableau 5 : évolution de l'absorbance

LOTS	Absorbance à 410 nm	
	t ₀	t _{7 jours}
BS1325 pH = 2,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,021	0,645
BS1326 pH = 3,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,520
BS1330 pH = 3,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,354
BS1327 pH = 4,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,023	0,346
BS1328 pH = 5,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,896
BS1332 pH = 3,5 Tampon acétate : 0,2 M	0,021	0,226
BS1331 pH = 3,5 Sans tampon	0,019	0,171

Seule la solution non tamponnée, pH = 3,5, présente une absorbance inférieure à 0,200 après 7 jours à 60°C.

Les résultats indiquent que la stabilité de la vinflunine est meilleure pour une valeur de pH comprise entre 3,0 et 4,0 mais est dépendante de la nature des ions composant le tampon. A pH = 3,5, le tampon acide acétique / acétate de sodium assure une meilleure stabilité que le tampon acide citrique / citrate de sodium. Pour ce dernier tampon, les résultats sont meilleurs à pH = 4.

De façon tout à fait surprenante, il s'avère que la stabilité de la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine, à son pH instantané de 3,5, est meilleure que la stabilité des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine tamponnées à pH = 3,5.

Ces bons résultats sont confirmés par les résultats à long terme rassemblés dans le tableau 6 ci-après qui indiquent que la composition pharmaceutique aqueuse injectable de vinflunine selon la présente invention peut être conservée au moins 36 mois à 5°C ± 3°C sans subir de dégradation importante.

Tableau 6 : résultats de stabilité de la composition pharmaceutique aqueuse selon la présente invention

	t ₀	t ₃ mois	t ₆ mois	t ₁₂ mois	t ₂₄ mois	t ₃₆ mois
Lot CLP004						
Teneur en vinflunine						
en mg /ml	30,8	30,4	30,4	30,4	30,3	30,2
(théorie = 30,0)						

REVENDEICATIONS

- 5 1. Composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.
- 10 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la composition est constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour préparation injectable.
4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisé en ce que la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.
- 15 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que le système tampon pH est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique / citrate de sodium.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que la composition contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise
20 entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée en ce qu'elle répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75
25 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la vinflunine ditartrate correspondant respectivement à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'elle reste stable pendant au moins 36 mois à $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

10. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion.

11. Utilisation selon la revendication 10 caractérisé en ce que le médicament est
5 destiné au traitement du cancer.

12. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant les étapes successives suivantes :

- (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables

10 - (b) addition éventuelle d'un tampon pH

- (c) stérilisation par filtration de la solution vrac.

- (d) répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans le conditionnement choisi, avantageusement parmi les ampoules de verre, les flacons de verre ou les seringues pré-remplies.

15 13. Récipient de conditionnement contenant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

1/1

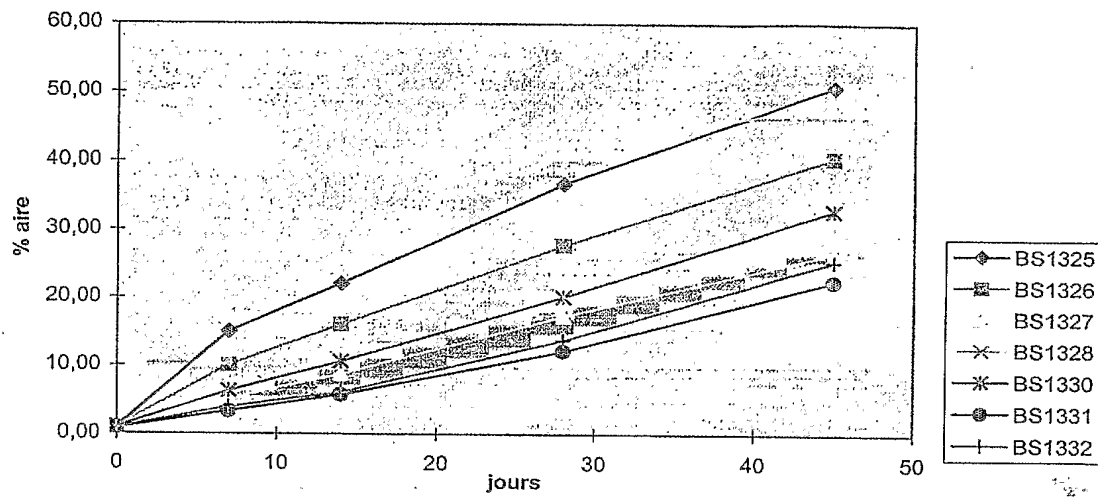


FIG 1.

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° ... 1 / 1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	241046 D21813 ISM
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0315312

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE VINFLUNINE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION PARENTERALE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom	LEVERD Elie	
Prénoms		
Adresse	Rue	20, chemin de Cazers-Bas - Lambert
	Code postal et ville	81100 CASTRES / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom	BOUGARET Joël	
Prénoms		
Adresse	Rue	Le Moulin de Souleilla
	Code postal et ville	31460 FRANCARVILLE / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom	IBARRA Marie-Dominique	
Prénoms		
Adresse	Rue	8, résidence Le Cazal
	Code postal et ville	31400 SOULHANELS / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

g u u o z
16/12/04
Le Cazal



1. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 2. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 3. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 4. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 5. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 6. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 7. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 8. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 9. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$
 10. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

PCT/FR2004/003287

